

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 698 789**

②1 N° d'enregistrement national :

**92 14694**

⑤1 Int Cl<sup>5</sup> : A 61 K 31/415

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②2 Date de dépôt : 07.12.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 10.06.94 Bulletin 94/23.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : **FABRE PIERRE MEDICAMENT**  
*Société Anonyme — FR.*

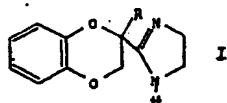
⑦2 Inventeur(s) : Colpaert Francis, Briley Mike et Imbert  
Thierry.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf  
Warcoin Ahner.

⑤4 Utilisation de l'idazoxan et ses dérivés pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la ma-  
ladie de Parkinson et de son évolution.

⑤7 La présente invention concerne l'utilisation d'un com-  
posé de formule générale I



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radi-  
cal alkyle, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et un radical alcoxy,  
linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
et ses sels thérapeutiquement acceptables,  
son racémique ou ses isomères optiquement actifs, pour la  
préparation d'un médicament destiné au traitement de la  
maladie de Parkinson, et de son évolution.

**FR 2 698 789 - A1**



La présente invention concerne l'utilisation de l'idazoxan et ses dérivés, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Parkinson, sa progression sous sa forme iodopathique et son évolution.

5 La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative affectant particulièrement les neurones de la substance noire - pars compacta - et ses projections nigro-striées. Les manifestations symptomatiques sont des troubles moteurs tels que tremblements, rigidité musculaire, hypokinésie. Le diagnostic de la maladie est délicat, seule une  
10 analyse histologique pratiquée post-mortem, par la mise en évidence de dégénérescence cellulaire au niveau de la substance noire permet d'affirmer sans ambiguïté le diagnostic. Cette dégénérescence donne lieu à un déficit dopaminergique qui s'exprime par ces trois troubles majeurs. Dans l'absence de cette évidence histopathologique, les caractéristiques  
15 cliniques déterminent l'appartenance à cette maladie.

Actuellement, le traitement de la maladie de Parkinson se fait entre autre par l'utilisation de substances dopaminergiques, en particulier de la L-DOPA, associée éventuellement à un inhibiteur de la L-DOPA décarboxylase comme la carbidopa, pour éviter les effets secondaires  
20 périphériques de la L-DOPA sur le système cardiovasculaire et optimiser ses effets centraux.

Cette thérapeutique compense les trop faibles taux cérébraux endogènes de dopamine et améliore la symptomatologie de la maladie, sans pour cela en soigner la cause. Elle possède des inconvénients majeurs tels  
25 que dyskinésies tardives, des effets indésirables d'ordre gastro-intestinaux et cardiovasculaires. Il existe un épuisement de l'effet. Surtout la L-DOPA n'arrête pas la progression de la maladie, qui s'observe après arrêt du traitement, les symptômes réapparaissant immédiatement. Un besoin thérapeutique s'attachant à la récupération de la dégénérescence neuronale  
30 existe.

Il est connu que l'idazoxan, 2-(2-(1,4-benzodioxanyl))-2-imidazoline, possède des propriétés antagonistes sur les récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques. Ce composé est décrit dans le brevet EP 33655 par sa

structure chimique, son procédé de synthèse, ses formulations pharmaceutiques et son application thérapeutique en tant que médicament antidépresseur.

5 D'autres dérivés de l'idazoxan ont également été décrits dans le brevet EP 92328.

L'idazoxan a été étudié en clinique humaine dans le traitement de la dépression à des doses variant de 5 à 40 mg, 3 fois par jour sur 4 semaines et a montré une amélioration significative sur l'échelle de Hamilton contre placebo (Drug of the Future 10, n° 9, 782, (1985)).

10 Différentes études ont également été menées sur des singes ou des rats pour évaluer l'action de différents composés sur des symptômes analogues à ceux de la maladie de Parkinson, tels que les "symptômes" induits par la réserpine chez le rat (F.C. COLPAERT, Neuropharmacology, 26, 1431, 1987) ou par la neurotoxine MPTP (F.C. COLPAERT et al., Brain Res. Bull, 26, 627, 1991), ou encore les symptômes associés chez l'homme avec une autre maladie extrapyramidale : la paralysie supranucléaire progressive (J. GHKA et al., Neurology, 41, 986, 1991).

15 Les composés étudiés ont été choisis parmi différents agonistes de la dopamine, anticholinergiques, agonistes de la 5-HT, de l'histamine et certains agonistes ou antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques, parmi lesquels l'idazoxan.

20 Toutefois, ces études générales ont porté sur des maladies induites qui, bien que possédant un certain nombre de similitudes au niveau de quelque symptôme, sont différentes et s'en distinguent, notamment la paralysie supranucléaire, du fait qu'elle n'affecte que les neurones intrinsèques du néostriatum et que les traitements dopaminergiques (L-DOPA), n'induisent pas d'améliorations.

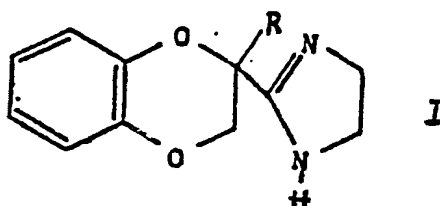
25 Or, il a été trouvé d'une manière inattendue, que l'utilisation de l'idazoxan ou l'un de ses dérivés permettait non seulement de traiter la maladie de Parkinson, mais également d'observer une persistance des améliorations obtenues, même après l'arrêt du traitement.

30 La présente invention concerne donc l'utilisation de l'idazoxan et ses dérivés pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Parkinson, et de son évolution.

35

Par idazoxan et ses dérivés, on entend le composé de formule générale I :

5



- 10 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en  $C_1-C_4$ , et un radical alcoxy, linéaire ou ramifié en  $C_1-C_4$ , et ses sels thérapeutiquement acceptables, son racémique ou ses isomères optiquement actifs.

- 15 D'une manière préférentielle, R représente un atome d'hydrogène, un radical méthoxy ou un radical n-propyle.

### ETUDE PHARMACOLOGIQUE

- 20 Une étude pharmacologique a été menée où 6 groupes de souris ont été constitués :

Groupe A : représente le groupe contrôle de souris non traitées.

- 25 Groupe B : représente le groupe de souris ayant une déficience de l'activité du locus coeruleus, après administration du DSP4 (neurotoxine affectant sélectivement le système noradrénergique)

- 30 Groupe C : représente le groupe de souris ayant une dégénérescence de la voie nigro-striée dopaminergique comme il est indiqué par le niveau de dopamine striatale diminué une semaine après

traitement, sans atteinte du locus coeruleus, après administration du MPTP (1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine), neurotoxine produisant des signes parkinsoniens.

- 5 **Groupe D** : représente le groupe modèle de souris pathologiques, après administration à la fois du DSP<sub>4</sub> et du MPTP.

**Groupe E** : Les souris du Groupe D sont ensuite traitées par les composés selon l'invention : 2-(2-(1,4-benzodioxanyl))-2-imidazoline (E1),  
10 2-methoxy-2-(2-(1,4-benzodioxanyl))-2-imidazoline (E2) et 2-n-propyl-2-(2-(1,4-benzodioxanyl))-2-imidazoline (E3).

**Groupe F** : Les souris du Groupe D sont ensuite traitées par la 1-DOPA +  
15 carbidopa (produit de référence antiparkinsonien).

**Groupe G** : Les souris du Groupe D sont ensuite traitées par l'apomorphine (agoniste dopaminergique).

Les résultats sont donnés dans le Tableau I, ci-après :

20

TABLEAU I

	Groupe expérimental	Taux de NA cortical	Taux de DA striatale
	A	-	-
25	B	*	-
	C	-	**
	D	*	***
	E1	*	*
	E2	*	*
30	E3	*	*
	F	*	***
	G	*	***

\*\*\* niveau de dégénérescence élevé.

35

Les taux corticaux de noradrenaline et les taux de dopamine striatale sont mesurés après arrêt du traitement. Il est ainsi observé que le traitement par l'idazoxan ou ses dérivés (Groupe E) provoquent un ralentissement de la dégénérescence de neurones dopaminergiques, provoquées par le DSP4 et la MPTP, objectivé par le ralentissement de la baisse de la dopamine striatale par rapport à la l-DOPA (Groupe F) ou l'apomorphine (Groupe G).

Une amélioration particulièrement inattendue est donc observée au niveau du taux de D.A. striatale, par l'emploi de l'idazoxan et ses dérivés selon l'invention, par rapport à la l-DOPA et à l'apomorphine.

L'emploi de l'idazoxan a également été étudié chez le singe écureuil selon un protocole analogue à celui de M. MAVRIDIS et al. Neurosciences 41,507 (1991).

Les résultats comportementaux, biochimiques et histologiques montrent qu'une lésion du système noradrénergique induit une dégénération de la voie nigrostriée après administration du MPTP. L'administration de l'Idazoxan diminue l'effet de la lésion de la voie nigro-striée et améliore l'évolution.

#### ETUDE GALENIQUE

Les compositions pharmaceutiques sont administrées par voie orale sous forme de gélules ou de comprimés dosés de 1 à 200 mg de principe actif, plus particulièrement de 5, 10, 20 et 40 mg par comprimés, ou par voie intraveineuse sous forme de soluté injectable dosés de 0,1 à 10 mg d'Idazoxan.

#### ETUDE CLINIQUE

20 patients ont été sélectionnés répondant aux critères idiopathiques de la maladie de Parkinson et une étude en double aveugle a été menée contre la l-DOPA.

Les administrations sont effectuées par voie orale, pour la l-DOPA, dans une gamme de dose croissante de 500 mg à 4 g par jour et pour l'Idazoxan à la dose de 3 fois 40 mg par jour.

L'efficacité des traitements a été mesurée sur les symptômes moteurs, du type tremblement d'action, d'intention, de repos, sur l'hyokinésie (symptômes tardifs) et le clignement des paupières (symptôme précoce de la maladie). Les observations ont été faites pendant le traitement et après arrêt du traitement pour mettre en évidence la récupération et la persistance de l'amélioration des symptômes.

10

15

	IDAZOXAN		l-DOPA	
	pendant traitement	persistance de l'amélioration après traitement	pendant traitement	persistance de l'amélioration après traitement
symptômes tardifs	+	+	+++	0
symptômes précoces	++	++	+++	0

20

0 : pas de changements par rapport à avant le traitement  
+ à +++ amélioration.

25

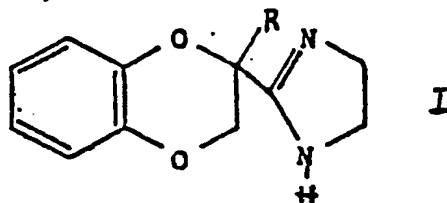
Ces résultats montrent par rapport aux traitements de l'art antérieur une nette amélioration persistant après le traitement, tant sur les symptômes précoces, que les symptômes tardifs.

30

35

REVENDICATIONS

1/ Utilisation d'un composé de formule générale I



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle,  
linéaire ou ramifié en  $C_1-C_4$ , et un radical alcoxy, linéaire ou ramifié en  
 $C_1-C_4$ ,

et ses sels thérapeutiquement acceptables,

son racémique ou ses isomères optiquement actifs, pour la préparation d'un  
médicament destiné au traitement de la maladie de Parkinson, et de son  
évolution.

2/ Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que  
R représente un atome d'hydrogène.

3/ Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que  
R représente un radical méthoxy.

4/ Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que  
R représente un radical n-propyle.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FR 9214694  
FA 478862

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,X	EP-A-0 033 655 (RECKITT AND COLMAN PRODUCTS LIMITED) 12 Août 1981 * abrégé; revendications; exemples *	1-2
D,X	EP-A-0 092 328 (RECKITT AND COLMAN PRODUCTS LIMITED) 26 Octobre 1983 * abrégé; revendications; exemples 1-2 *	1,3
X	EP-A-0 058 006 (RECKITT AND COLMAN PRODUCTS) 18 Août 1982 * abrégé; revendications; exemple 8 *	1,4
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 28, no. 8, 1985, pages 1054 - 1062 M.R. STILLINGS ET AL. 'Alpha-ADRENORECEPTOR REAGENTS' * le document en entier *	1-4
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche 12 JUILLET 1993		Examineur HOFF P.J.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		